

脊椎动物 ABCA 基因亚家族研究进展

李光, 王义权

(厦门大学生命科学学院, 厦门 361005)

摘要: ABC (ATP-binding cassette) 基因家族编码膜蛋白, 其成员负责多种物质的跨膜运输。基于氨基酸序列的同源性, 人的 48 个 ABC 成员被分为 7 个亚家族: ABCA~ABCG。与其他亚家族相比, ABCA 基因编码的蛋白具有独特的拓扑结构, 并且其家族成员在两栖动物和哺乳动物分化之后各发生过一次大的扩展 (expanding)。基因结构分析发现这两次扩展均是通过基因倍增实现的, 这些倍增的产物在啮齿目和食肉目中得到保留, 而在灵长目中却有一半变成假基因或被删除。ABCA 成员主要负责不同组织器官脂类和胆固醇的跨膜运输, 部分成员的突变与疾病相关。

关键词: ABCA 亚家族; 基因倍增; 进化; 基因功能

中图分类号: Q953

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2006)08-1015-08

Progress in the Research on the ABCA Gene Family of Vertebrates

LI Guang, WANG Yi-Quan

(School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: The ATP-binding cassette (ABC) superfamily encodes membrane proteins that transport many kinds of substrates across membranes. Based on amino acid sequence similarities and phylogeny, 48 ABC genes in the human genome were divided into seven subfamilies: ABCA to ABCG. Among them, ABCA transporters have a unique topology and the members of this subfamily had expanded twice by gene duplication after the divergences between amphibian and mammal, respectively. The new duplicated genes are well retained in rodent and carnivore, while half of them became pseudogenes or were lost in primate genome. Transporters of the ABCA subclass were responsible for critical physiological functions in the transmembrane transportation of endogenous lipid and cholesterol substrates. Mutations of ABCA genes are associated with human genetic diseases.

Key words: ABCA subfamily; gene duplication; evolution; gene function

ABC 转运蛋白 (ATP-binding cassette transporters) 是广泛分布于真核生物和原核生物中的一个蛋白超家族。大多数 ABC 转运蛋白整合于细胞膜或细胞器膜上, 负责不同种类物质的跨膜运输^[1~3]。ATP 结合框 (ATP-binding cassette, 又称为核酸结合区 nucleotide-binding domain, 简称 NBD) 是鉴定 ABC 转运蛋白的重要标志, 其内有 3 个较为

保守的区段 (motif): Walker A、Walker B 和 Signature 区 (又称 C 区), 其中 Walker A 和 Walker B 各由约 8 个氨基酸组成, 二者被 90~120 氨基酸分开; Signature 区位于 Walker B 区上游, 也由约 8 个氨基酸组成, 是 ABC 转运蛋白区别于一般 ATP 结合蛋白如激酶的标志区。真核生物 ABC 转运蛋白按结构分为两种: 全分子转运蛋白 (full-transporter) 和半

收稿日期: 2005-09-21; 修回日期: 2005-12-03

基金项目: 基金国家自然科学基金 (编号: 30470938, 30570208)、福建省自然科学基金 (No. D0510002) 和厦门市科技计划重点项目 (编号: 3502Z20042015) 资助 [Supported by NSFC (No. 30470938), Natural Science Foundation of Fujian Province of China (No. D0510002) and grant from the Science and Technology Bureau of Xiamen (No. 3502Z20042015)]

作者简介: 李光 (1982-), 男, 安徽人, 研究生, 专业方向: 生物化学与分子生物学。Tel: 0592-2184427, E-mail: guangli2003@126.com

通讯作者: 王义权 (1957-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 动物分子遗传与进化。Tel: 0592-2184427, E-mail: wangyq@xmu.edu.cn

分子转运蛋白(half transporter),前者由2个NBD和2个跨膜区组成,可以独立行使转运功能,后者由单个NBD和跨膜区组成,必须形成同源或异源二聚体后才具有转运功能。跨膜区一般由6~11个由单个 α 螺旋构成的疏水性跨膜区段(transmembrane segment, 简写TM)组成。与NBD相比,跨膜区的保守性较差,因此认为跨膜区决定着ABC蛋白的底物特异性。

Dean M等^[1]基于蛋白序列的同源性将人的48个ABC蛋白分为7个亚家族:ABCA~ABCG,又可依次称为ABC1,MDR/TAP,MRP,ALD,OABP,GON20和White。这7个亚家族在其他脊椎动物类群中均有发现,但与其他亚家族相比,ABCA亚家族在进化过程中发生基因倍增和丢失频率较高^[4],另外其成员还表现出较为密切的疾病相关性,因此得到国内外学者的广泛关注。本文将就ABCA亚家族基因的进化及其功能研究做一综述。

1 ABCA 转运蛋白拓扑结构

ABCA为全分子转运蛋白,一级结构从N端依

次按TMD-NBD-TMD-NBD排列(图1)。尽管几种结构简单的细菌ABC蛋白和人的半分子蛋白ABCB1已经获得晶体结构^[5],但目前对于结构较为复杂的ABCA仅限于二级结构的软件预测和生化分析。ABCA4是整个ABCA研究的焦点,对于其二级结构先前存在着不同的假定模式^[6-8],直到2001年,Bungert等通过生化途径得到了与Illing假设相一致的结果,即ABCA4的2个跨膜区分别由6个疏水TM组成,每个跨膜区的前两个TM都由一较长的胞外区(exocyttoplasmic domain, ECD)分隔,每个胞外区上各有4个糖基化位点^[9]。基于当时已有的ABCA成员间的序列同源性,他们推测ABCA亚家族的其他成员应该具有与ABCA4相似的拓扑结构。随后对克隆到的ABCA其他成员拓扑结构的研究结果验证了Bungert的假设^[10-14],并且进一步发现与ECD-2相比,不同成员间ECD-1序列长度差别较大,相似性较差。因此ECD-1的长度直接决定整个蛋白的大小^[11],这也使得几个ABCA成员成为整个ABC家族中序列最长的代表,如人的ABCA12和ABCA13分别由2596和5058个氨基酸组成^[12,14]。

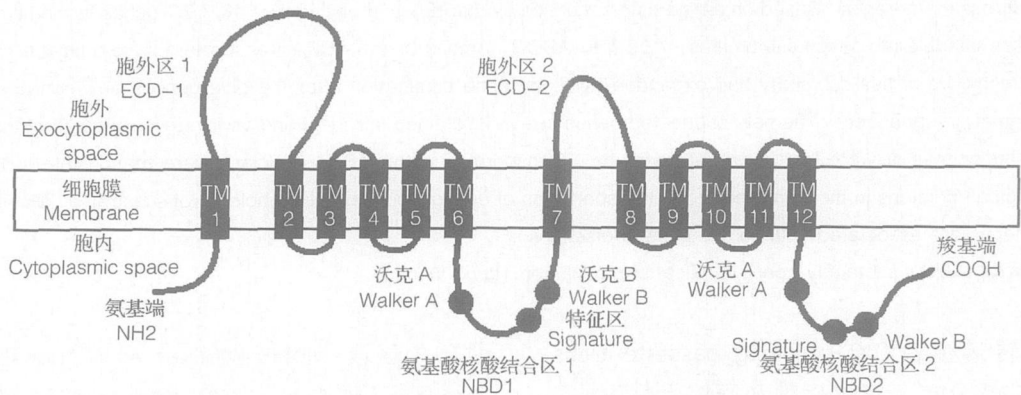


图1 典型ABCA转运蛋白的拓扑结构

TM表示跨膜区段;黑色圆球分别表示Walker A, Walker B和Signature区(仿文献[6])。

Fig. 1 The typical topological structure of ABCA transporters

Black pellets: Walker A, Walker B and Signature domain, respectively (Revised following reference[6])

2 ABCA 亚家族基因的进化

与其他亚家族相比,ABCA只发现于多细胞生物^[15],且基因倍增和丢失的频率最高^[4]。人的ABCA亚家族由12个成员组成(表1),根据系统关系和基因结构(外显子与内含子分布),将它们分为两组^[1],第一组7个基因(ABCA1、ABCA2、ABCA3、ABCA4、

ABCA7、ABCA12、ABCA13),分布在6条不同的染色体上;第二组5个基因(ABCA5、ABCA6、ABCA8、ABCA9、ABCA10),它们串联分布在染色体17q24上。近几年,有两个实验小组先后从小鼠中克隆到4个ABCA3相关的基因(ABCA14~ABCA17)^[16,17]。我们将ABCA3及其相关基因独立为一组,这样原先的第一组只包括6个基因,第二组仍为5个基因。

表 1 人的 ABCA 转运蛋白
Table 1 Human ABCA transporters

基因 Gene	别名 Synonym	染色体位置 Chromosomal location	氨基酸(aa) Amino acid	外显子 Extron	亚细胞定位 Subcellular Location	相关疾病 Related disease
ABCA 1	ABC 1	9q31. 1	2261	50	细胞膜 Cell membrane	丹吉尔疾病, 家族性低 α 脂蛋白血症, 冠心病 Tangier disease, familial hypoalphalipoproteinemia Coronary Heart Disease
ABCA 2	ABC A 2	9q34	2436	48	溶酶体膜 Lysosome membrane	Unknown
ABCA 3	ABC 3, ABCC	16p13. 3	1704	32	片状体外膜 Lamellar body membrane	表面活性剂缺陷症 Surfactant deficiency
ABCA 4	ABCR	1p22. 1-p21	2273	50	光感受细胞 Photoreceptor	遗传性黄斑部变性等 Stargardt disease
ABCA 5		17q24	1642	39	溶酶体 Lysosome	溶酶体疾病 lysosomal disease
ABCA 6		17q24	1617	39	unknown	Unknown
ABCA 7		19p13. 3	2146	46	细胞膜 Cell membrane	Unknown
ABCA 8		17q24	1581	38	Unknown	Unknown
ABCA 9		17q24	1624	39	Unknown	Unknown
ABCA 10		17q24	1543	40	Unknown	Unknown
ABCA 12		2q34	2594	53	片状体外膜 Lamellar granules membrane	斑色鱼鳞癣等 Harlequin ichthyosis
ABCA 13		7p11-q11	5002	60	Unknown	Unknown

注: ABCA 14~ ABCA 17 在人基因组中为假基因, 没有列出。

Note: ABCA 14~ ABCA 17 were pseudogenes and not listed.

2. 1 ABCA 1、ABCA 2、ABCA 4、ABCA 7、ABCA 12及 ABCA 13

在这一组基因中, 除 ABCA 13 只存在于鸟类和哺乳类外, 其余 5 个存在于所有脊椎动物中^[4]。Broccardo C 等^[18]对当时已知基因结构的 ABCA 1、ABCA 2、ABCA 4 和 ABCA 7 四个基因的外显子、内含子结构比较发现, 它们在编码 NBD 和 TMD 区域上的外显子、内含子结构较为保守, 尤以 ABCA 1、ABCA 4 和 ABCA 7 较为明显(3 者拥有 19 个同样大小的外显子)。比较人的 ABCA 12 和 ABCA 13 的基因结构, 也发现两者拥有 19 个同样大小的外显子。除上述两亚组内部成员间具有相似的基因结构外, 6 个基因之间也由个别外显子大小相同。系统关系和

基因结构的相似或许暗示它们是由同一个祖先拷贝倍增而来。另外硬骨鱼的 ABCA 1 和 ABCA 4 各发生了一次独立的倍增, 产生了各自相关的基因^[4]。

2. 2 ABCA 5 及相关基因

这一组包括 5 个基因: ABCA 5 及其 4 个相关基因(ABCA 6、ABCA 8、ABCA 9 和 ABCA 10), 它们以头尾相连的形式分布于人的 17q24 染色体上, 具有相似的外显子-内含子结构, 清晰地表明它们是串连倍增的产物^[19]。小鼠的 11 号染色体上也存在 5 个与其同源的基因: Abca 5、Abca 6、Abca 8a、Abca 8b 和 Abca 9, 系统分析发现小鼠和人各发生了一次种内特异性的基因丢失^[11]。这串基因在家鸡(*Gallus gallus*) 中有 3 个, 而在硬骨鱼中只有一个

祖先拷贝 ABCA 5^[4]。基于计算机分析,我们对其他几种脊椎动物的基因组进行搜索,结果在非洲爪蟾(*Xenopus tropicalis*)、负鼠(*Monodelphis domestica*)和狗(*Canis familiaris*)中各发现3个、5个和4个相关的功能基因(除去假基因)。除非洲爪蟾外,其他物种的相关基因都位于同一个染色体上或同一个基因组片段(Scaffold)上,由同一条核苷酸链编码。系统分析表明,只有在进化关系较近的物种如人与黑猩猩(*Pan troglodytes*)、大鼠与小鼠之间,这些基因才保持着较好的一一对应关系,而非洲爪蟾、鸡和负鼠的相关基因都是在各自分化之后倍增产生的(未发表的内容)。

2.3 ABCA3 及相关基因

就目前的资料,这一组应包括 ABCA 3 及 ABCA 14~ ABCA 17 等5个基因。其中 ABCA 3 存在于所有脊椎动物中^[4],并且在海鞘(*Ciona intestinalis*)中也找到了它的同源基因(序列号: ci0100143769, <http://genome.jgi-psf.org/ciona4/ciona4.home.html>)。ABCA 17 基因在染色体上与 ABCA 3 紧邻^[17],但两者由正负链分别编码。小鼠 ABCA 14、ABCA 15、ABCA 16 串联分布在染色体 7F3 上,具有相似的基因结构和较高的序列同源性,因而推测是串连倍增的产物。狗的 ABCA 3 及其相关基因在种类和染色体分布上与大小鼠相同,但在人和黑猩猩中4个 ABCA 3 相关基因全都变成了假基因^[4, 18]。另外对小鼠 ABCA 3 及相关基因(ABCA 14~ ABCA 17)的基因结构进行比较,发现除了 ABCA 14~ ABCA 16 具有相似外显子-内含子结构外,5个基因之间都表现出几乎同等程度的相似性。除了硬骨鱼外^[4],家鸡和非洲爪蟾的基因组中也都只找到了 ABCA 3 基因,由此推测 ABCA 3 是最原始的拷贝,而其他相关基因是在哺乳动物分化后产生的。

3 ABCA 基因的功能研究

3.1 ABCA 1

ABCA 1 在胆固醇的逆向运输过程中发挥重要作用,其基因突变会引起一系列以胞内胆固醇积累为症状的疾病,如丹吉尔疾病(Tangier disease)^[20],家族性低 α 脂蛋白血症(familial hypoalphalipoproteinemia)^[21]和冠心病^[22]等。在胆固醇的逆向运输过程中,先是 apoA-1 与 ABCA1 的胞外区作用激活 ABCA1 将磷脂和胆固醇向胞外运输^[23-26]。转运到

胞外的磷脂和胆固醇再与 apoA-1 上的受体结合形成初始高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL),并从 ABCA1 上解离出来^[23]。

3.2 ABCA 2

ABCA 2 基因主要表达于脑组织,编码一种位于溶酶体膜上的糖蛋白^[27, 28]。序列分析发现,ABCA 2 含有一段与胆固醇、脂类及类似分子的跨膜运输相关的 Lipocalins 的序列^[27], Kaminski W E 等^[29]发现巨噬细胞对胆固醇的吸收可以诱导 ABCA 2 的表达。另外, Laing N M 等^[30]发现卵巢癌细胞 ABCA 2 的高表达有利于雌二醇氮芥的膜外运输。基于以上事实,说明 ABCA 2 可能在维持中枢神经系统胆固醇和脂类平衡中起重要作用^[27]。

3.3 ABCA 3 及其相关基因

ABCA 3 基因主要由肺部组织的 II 型细胞表达,其编码的蛋白位于 II 型细胞内类似溶酶体的环层体(lamellar bodies)外膜上^[31]。II 型细胞负责合成富含脂质的肺表面活性剂,并将其暂储存在片状体内,最后分泌到肺泡的表面,而 ABCA 3 基因某些位点的突变可造成新生儿致命的肺部表面活性剂缺陷症^[32]。因而 ABCA 3 可能在表面活性剂的磷脂代谢及环层体形成过程中发挥作用^[32]。

4个 ABCA 3 相关基因都特异性表达于小鼠的睾丸组织^[16, 17]。原位杂交表明小鼠 ABCA 17 分布于精细胞、输精管,特别是精母细胞^[17]。对转染有小鼠 ABCA 17 基因的 HEK293 细胞研究发现其胞内脂类含量降低,说明 ABCA 17 在精细胞的脂类代谢过程中发挥作用^[17]。但对于这4个基因在睾丸组织中的确切功能尚待进一步的研究。

3.4 ABCA 4

视网膜上棒状和锥形光感受细胞的外侧部分高度特化,由超过500个膜包裹的圆盘结构组成。ABCA 4 基因特异性表达于这些圆盘的外侧膜上,其基因突变与遗传性黄斑部变性(Stargardt)等视网膜病变疾病相关^[33, 34]。体外实验表明全反式视黄醛(all-trans-retinaldehyde)能诱导 ABCA 4 的 ATP 水解酶活性,说明全反式视黄醛可能是 ABCA 4 的特异性底物^[35]。但 Beharry S 等^[36]后来发现 ABCA 4 对 N-视黄基-磷脂酰乙醇胺(N-retinylidene-phosphatidylethanolamine)结合能力比对全反式视黄醛的更强,并认为 ABCA 4 负责将 N-视黄基-磷脂酰乙醇胺从光感受细胞外侧部分圆盘内输出。这一假设

与 ABCA4 基因敲除小鼠经光照后, 其光感受细胞外侧部分 N-视黄基-磷脂酰乙醇胺含量上升的结果一致^[37]。但 N-视黄基-磷脂酰乙醇胺和磷脂酰乙醇胺所合成的 N-视黄基-N-视黄基乙醇胺 (N-retinylidene-N-retinylethanolamine, A2E) 脂褐质 (lipofuscin) 是如何在 ABCA4 基因敲除小鼠的视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 内形成积累的^[37, 38], 目前还不清楚, 可以肯定的是 A2E 的积累对 RPE 细胞产生毒副作用^[39], 并最终导致光感受细胞的病变^[38]。

3.5 ABCA5 及其相关基因

ABCA5 基因表达于各种组织中, 但以睾丸组织为主^[11, 19, 40], ABCA5 是构成溶酶体膜和内吞体膜的一种膜蛋白^[13]。ABCA5 基因敲除小鼠表现出类似溶酶体病变相关的症状, 如水肿, 充血等。具体表现为心脏肿胀, 进而引起肝脏受损, 最后导致心肌梗塞而死亡^[13]。

巨噬细胞对胆固醇的吸收抑制 ABCA6, ABCA9 和 ABCA10 基因的表达, 因此它们可能参与维持脂类和胆固醇的平衡^[41-43], 与它们不同的是 ABCA8 可能在致癌物质的胞外运输中发挥重要作用^[44]。所有 ABCA5 相关基因都表达于各种组织, 并且各自呈现出不同的组织特异性^[11, 19]。使用枝位点方法 (branch site models) 对它们作进化压力分析^[45], 结果只有 ABCA6 和 ABCA8a 两枝受到正选择作用, 暗示着 ABCA6 和 ABCA8a 可能在倍增后获得了新的功能。对于它们是否发生功能分化最直接有力的证据就是进一步研究它们确切的功能。

3.6 ABCA7

ABCA7 在功能上与 ABCA1 相似, 能与 apoA-I 结合, 并诱导卵磷脂和鞘磷脂的胞外运输^[46, 47]。与 ABCA1 不同的是, ABCA7 可能只有在表达量较高时才能对胆固醇的输出有微弱的促进作用^[47]。对 ABCA1 和 ABCA7 所形成的高密度脂蛋白组成分析发现 ABCA1 参与形成的 HDL 有 2 种: 富含胆固醇大颗粒的 HDL 和胆固醇含量较少的小颗粒 HDL, 而 ABCA7 形成的主要是胆固醇含量较少的小颗粒 HDL^[48], 这说明 ABCA7 与 ABCA1 在胆固醇的胞外运输中所承担的角色有主次之分。奇怪的是降低小鼠 ABCA7 表达或敲除小鼠 ABCA7 都不会影响巨噬细胞对胆固醇和磷脂的输出^[47, 49], 与野生型唯一的差别是 ABCA7 基因缺失的母鼠内脏脂肪、血清及高

密度脂蛋白-胆固醇含量略低^[49]。这些结果说明 ABCA7 尽管可能在脑和脂肪组织中参与脂肪的代谢, 但对小鼠胚胎发育及出生后的生长作用不大^[49]。

3.7 ABCA12, ABCA13

ABCA12 定位于正常表皮角质化细胞的片状体 (lamellar granules, LG, 一种类似于溶酶体的细胞器) 外膜上, 其突变与两种因皮肤表面不能进行正常脂类分泌的鱼鳞病相关^[50-52], 因此其在皮肤表面脂类的分泌过程中发挥重要作用。有趣的是, 与 ABCA12 类似, ABCA3 定位于肺泡型上皮细胞的环层体外膜上^[31], 两者的突变分别导致陆生脊椎动物所特有的肺部^[32]和皮肤疾病^[50-52], 而 ABCA3 和 ABCA12 存在于所有脊椎动物。对于这种现象有 2 种解释, 一种是水生脊椎动物存在着类似陆生脊椎动物的肺泡型上皮细胞和表皮角质化细胞或其过渡类型, 另一种解释为 ABCA3 和 ABCA12 在脊椎动物从水生到陆生后获得了新的适应性功能。ABCA3 或许适合于前一种解释, 因为硬骨鱼的表面活性剂与哺乳动物肺泡型上皮细胞分泌的表面活性剂分别由相似的成分组成^[53]。对于 ABCA12 适合于哪一种解释目前还不清楚。

ABCA13 是目前已知最大的 ABC 转运蛋白, 主要表达在人的气管、睾丸和骨髓中^[12]。ABCA13 基因坐落在 7p12.3 染色体上, 这个区域被认为与骨髓增生异常综合症 (Shwachman-Diamond syndrome) 和 INM7 疾病相关, 因此 ABCA13 可能是产生这 2 种疾病的候选基因^[12]。

4 ABCA 基因倍增与功能分化

基因倍增是新基因产生的重要途径, 大多数倍增的新基因在随后进化过程中演变成假基因或被从基因组中删除, 只有少数因组织表达分化、分担原始基因的部分功能或获得新的功能而得到保留^[54]。海鞘的基因组中只找到 3 个 ABCA 基因 (<http://www.genome.ucsc.edu/>, 2005 年 3 月份版本), 其中 2 个分别与脊椎动物的 ABCA3 和 ABCA5 同源, 另外一个与脊椎动物的 ABCA1、ABCA4 和 ABCA7 聚到一枝。因此, 脊椎动物现存的 ABCA 成员是通过至少 3 次大的扩展 (expanding) 而来。首次扩展发生在尾索动物出现之后脊椎动物出现之前, 现存的 ABCA1、ABCA4 和 ABCA7 等 3 个基因

就是此次扩展的产物。这3个基因存在于所有的脊椎动物中,说明它们可能在脊椎动物出现之前,各自的功能就已经发生分化,并且在整个脊椎动物中各自行使着保守的功能。第二次发生在两栖类动物分化之后,由 ABCA 5 产生其相关基因,此次扩展呈现出种群特异性。最后一次扩展发生在哺乳动物分化之后,由 ABCA 3 产生其相关基因以及由 ABCA 12 产生 ABCA 13。有趣的是 ABCA 14~ ABCA 17 这4个 ABCA 3 相关基因在灵长目中都已演变成非功能基因,而在啮齿目和食肉目中却得到保留^[4]。功能上,ABCA 转运蛋白主要负责脂类和类固醇的跨膜运输^[43],因此它们之间的功能分化主要体现在功能的组织特异化,比如 ABCA4 主要负责光感受细胞内的视黄醛类物质的跨膜运输,而 ABCA3 和 ABCA12 则分别负责肺部型泡状细胞和皮肤角质化细胞脂类的胞外分泌^[32,52]。值得注意的是大多数 ABCA 基因并非特异性表达于某种组织或细胞,而且它们高表达于某种组织也并不意味着其在这种组织中发挥着不可替代的作用,比如 ABCA 5 高表达于睾丸组织^[11,19,40],但其突变却导致心脏疾病^[13]。多数 ABCA 各自呈现出不同的表达图谱,或许暗示它们发挥着不同的功能,需要指出的是4个 ABCA 3 相关基因仅保留于啮齿目和食肉目中^[4],并且都特异性表达于睾丸组织中^[16,17],对于它们是否发生功能分化也还有待于进一步的研究。

参考文献(References):

- [1] Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res*, 2001, 42 (7): 1007~1017.
- [2] Klein I, Sarkadi B, Varadi A. An inventory of the human ABC proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1461(2): 237~262.
- [3] Croop J M. Evolutionary relationships among ABC transporters. *Methods Enzymol*, 1998, 292: 101~116.
- [4] Dean M, Arnillo T. Evolution of the ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily invertebrates. *Annu Rev Genomics Hum Gene*, 2005, 6: 123~142.
- [5] Higgins C F, Linton K J. The ATP switch model for ABC transporters. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11(10): 918~26.
- [6] Illing M, Molday L L, Molday R S. The 220 kDa rim protein of retinal rod outer segments is a member of the ABC transporter superfamily. *J Biol Chem*, 1997, 272(15): 10303~10310.
- [7] Luciani M F, Derizot F, Savary S, Mattei M G, Chimini G. Cloning of two novel ABC transporters mapping on human chromosome 9. *Genomics*, 1994, 21(1): 150~159.
- [8] Sun H, Smallwood P M, Nathans J. Biochemical defects in ABCR protein variants associated with human retinopathies. *Nat Genet*, 2000, 26(2): 242~246.
- [9] Bungert S, Molday L L, Molday R S. Membrane topology of the ATP binding cassette transporter ABCR and its relationship to ABC1 and related ABCA transporters: identification of N-linked glycosylation sites. *J Biol Chem*, 2001, 276(26): 23539~23546.
- [10] Tanaka A R, Ikeda Y, Abe-Dohmae S, Arakawa R, Sadanami K, Kidera A, Nakagawa S, Nagase T, Aoki R, Kioka N, Arachi T, Yokoyama S, Ueda K. Human ABCA1 contains a large amine-terminal extracellular domain homologous to an epitope of Sjogren's Syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 283(5): 1019~1025.
- [11] Arnillo T, Chen Z Q, Shulerin S, Dean M. Evolutionary analysis of a cluster of ATP-binding cassette (ABC) genes. *Mamm Genome*, 2003, 14(1): 7~20.
- [12] Prades C, Arnould I, Arnillo T, Shulerin S, Chen Z Q, Orosco L, Triunfol M, Devaud C, Mairtoux-Larois C, Lafargue C, Lemoine C, Deneffe P, Rosier M, Dean M. The human ATP binding cassette gene ABCA13, located on chromosome 7p12.3, encodes a 5058 amino acid protein with an extracellular domain encoded in part by a 4.8-kb conserved exon. *Cytogenet Genome Res*, 2002, 98(2-3): 160~168.
- [13] Kubo Y, Sekiya S, Ohigashi M, Takeraka C, Tamura K, Nada S, Nishi T, Yamamoto A, Yamaguchi A. ABCA5 resides in lysosomes, and ABCA5 knockout mice develop lysosomal disease-like symptoms. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(10): 4138~4149.
- [14] Arnillo T, Shulerin S, Chen Z Q, Arnould I, Prades C, Lemoine C, Mairtoux-Larois C, Devaud C, Dean M, Deneffe P, Rosier M. Identification and characterization of a novel ABCA subfamily member, ABCA12, located in the lamellar ichthyosis region on 2q34. *Cytogenet Genome Res*, 2002, 98(2-3): 169~176.
- [15] Dean M, Alikmets R. Complete characterization of the human ABC gene family. *J Bioenerg Biomembr*, 2001, 33(6): 475~479.
- [16] Ban N, Sasaki M, Sakai H, Ueda K, Inagaki N. Cloning of ABCA17, a novel rodent sperm-specific ABC (ATP-binding cassette) transporter that regulates intracellular lipid metabolism. *Biochem J*, 2005, 389(2): 577~585.
- [17] Chen Z Q, Arnillo T, Shulerin S, Dean M. Three ATP-binding cassette transporter genes, Abca14, Abca15, and Abca16, form a cluster on mouse chromosome 7F3. *Mamm Genome*, 2004, 15(5): 335~343.
- [18] Broccardo C, Luciani M, Chimini G. The ABCA subclass of mammalian transporters. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1461(2): 395~404.
- [19] Arnould I, Schriml L M, Prades C, Lachtermacher-Triunfol M, Schneider T, Mairtoux C, Lemoine C, Debono D, Devaud C,

- Naudin L, Bauché S, Anrat M, Arnilo T, Allikmets R, Gold B, Deréfle P, Rosier M, Dean M. Identifying and characterizing a five-gene cluster of ATP-binding cassette transporters mapping to human chromosome 17q24: a new subgroup within the ABCA subfamily. *Genes*, 2001, 1: 157~ 164.
- [20] Remaley A T, Rust S, Rosier M, Krapper C, Naudin L, Brocardo C, Peterson K M, Koch C, Arnould I, Prades C, Duvergier N, Funke H, Assman G, Dinger M, Dean M, Chimini G, Santamaría-Fojo S, Fredrickson D S, Deneffe P, Brewer H B Jr. Human ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1): genomic organization and identification of the genetic defect in the original Tangier disease kindred. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (22): 12685~ 12690.
- [21] Mott S, Yu L, Marcol M, Boucher B, Fondeau C, Genest J Jr. Decreased cellular cholesterol efflux is a common cause of familial hypoalphalipoproteinemia: role of the ABCA1 gene mutations. *Atherosclerosis*, 2000, 152(2): 457~ 468.
- [22] LI Ya, ZHANG Si-Zhong, MA Yong-Xin, HE Yong, DONG Jing-Tao, SUN Yan, HE Guo-Ping, ZHANG Wei. Relationship between the R219K polymorphism of ATP-Binding cassette transporter 1 gene and coronary heart disease. *Hereditas (Beijing)*, 2005, 27(4): 549~ 552.
李亚, 张思仲, 马用信, 贺勇, 董景涛, 孙岩, 何国平, 张炜. ABCA 1 基因多态性与冠心病相关性研究. *遗传*, 2005, 27(4): 549~ 552.
- [23] Wang N, Silver D L, Costet P, Tall A R. Specific binding of ApoA-I, enhanced cholesterol efflux, and altered plasma membrane morphology in cells expressing ABC1. *J Biol Chem*, 2000, 275(42): 33053~ 33058.
- [24] Fitzgerald M L, Morris A L, Rhee J S, Andersson L P, Mendez A J, Freeman M W. Naturally occurring mutations in the largest extracellular loops of ABCA1 can disrupt its direct interaction with apolipoprotein A-I. *J Biol Chem*, 2002, 277(36): 33178~ 33187.
- [25] Fitzgerald M L, Morris A L, Chroni A, Mendez A J, Zannis V I, Freeman M W. ABCA1 and amphipathic apolipoproteins form high-affinity molecular complexes required for cholesterol efflux. *J Lipid Res*, 2004, 45(2): 287~ 294.
- [26] Fitzgerald M L, Okuhira K, Short G F 3rd, Maming J J, Bell S A, Freeman M W. ATP-binding cassette transporter A1 contains a novel G-terminal VFNFA motif that is required for its cholesterol efflux and ApoA-I binding activities. *J Biol Chem*, 2004, 279(46): 48477~ 48485.
- [27] Vulevic B, Chen Z, Boyd J T, Davis W Jr, Walsh E S, Belinsky M G, Tew K D. Cloning and characterization of human adenosine 5'-triphosphate-binding cassette, sub-family A, transporter 2 (ABCA2). *Cancer Res*, 2001, 61(8): 3339~ 3347.
- [28] Zhou C, Zhao L, Inagaki N, Guan J, Nakajo S, Hirabayashi T, Kikuyama S, Shioda S. Atp-binding cassette transporter ABC2/ABCA2 in the rat brain: a novel mammalian lysosome associated membrane protein and a specific marker for oligodendrocytes but not for myelin sheaths. *Neurosci*, 2001, 21(3): 849~ 857.
- [29] Kaminski W E, Piehler A, Pullmann K, Porsch-Ozcurumez M, Duong C, Bared G M, Buchler C, Schmitz G. Complete coding sequence, promoter region, and genomic structure of the human ABCA2 gene and evidence for steroid-dependent regulation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 281(1): 249~ 258.
- [30] Laing N M, Belinsky M G, Kruh G D, Bell D W, Boyd J T, Barore L, Testa J R, Tew K D. Amplification of the ATP-binding cassette 2 transporter gene is functionally linked with enhanced efflux of estramustine in ovarian carcinoma cells. *Cancer Res*, 1998, 58(7): 1332~ 1337.
- [31] Yamano G, Funahashi H, Kawarano O, Zhao LX, Ban N, Uchida Y, Mrohoshi T, Ogawa J, Shioda S, Inagaki N. ABCA3 is a lamellar body membrane protein in human lung alveolar type cells. *FEBS Lett*, 2001, 508(2): 221~ 225.
- [32] Shulerin S, Ngeee L M, Arnilo T, Wert S E, Whitsett J A, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*, 2004, 350(13): 1296~ 1303.
- [33] Azarian S M, Travis G H. The photoreceptor rim protein is an ABC transporter encoded by the gene for recessive Stargardt's disease (ABCR). *FEBS Lett*, 1997, 409(2): 247~ 252.
- [34] Klevering B J, Bankeragel A, Maugeri A, Cremers F P, Hoyng C B, Rohrschneider K. Phenotypic spectrum of autosomal recessive cone-rod dystrophies caused by mutations in the ABCA4 (ABCR) gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(6): 1980~ 1985.
- [35] Sun H, Molday R S, Nathans J. Retinal stimulates ATP hydrolysis by purified and reconstituted ABCR, the photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter responsible for Stargardt disease. *J Biol Chem*, 1999, 274(12): 8269~ 8281.
- [36] Beharry S, Zhong M, Molday R S. N-retinylidene-phosphatidylethanolamine is the preferred retinoid substrate for the photoreceptor-specific ABC transporter ABCA4 (ABCR). *J Biol Chem*, 2004, 279(52): 53972~ 53979.
- [37] Mata N L, Weng J, Travis G H. Biosynthesis of a major lipofuscin fluorophore in mice and humans with ABCR-mediated retinal and macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(13): 7154~ 7159.
- [38] Weng J, Mata N L, Azarian S M, Tzekov R T, Birch D G, Travis G H. Insights into the function of Rim protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's disease from the phenotype in abcr knockout mice. *Cell*, 1999, 98(1): 13~ 23.
- [39] Sundelin S, Wilhelm U, Nilsson S E, Brunk U T. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res*, 1998, 17(8): 851~ 857.
- [40] Petry F, Kötthaus A, Hirsch-Ernst K I. Cloning of human and rat ABCA5/Abca5 and detection of a human splice variant. *Bio-*

- chem Biophys Res Commun, 2003, 300(2): 343~ 350.
- [41] Kaminski W E, Wenzel J J, Piehler A, Langmann T, Schmitz G. ABCA6, a novel subclass ABC transporter. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 285(5): 1295~ 1301.
- [42] Piehler A, Kaminski W E, Wenzel J J, Langmann T, Schmitz G. Molecular structure of a novel cholesterol-responsive A subclass ABC transporter, ABCA9. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 295(2): 408~ 416.
- [43] Wenzel J J, Kaminski W E, Piehler A, Heimerl S, Langmann T, Schmitz G. ABCA10, a novel cholesterol-regulated ABCA6-like ABC transporter. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306(4): 1089~ 1098.
- [44] Tsuruoka S, Ishibashi K, Yamamoto H, Wakaumi M, Suzuki M, Schwartz GJ, Imai M, Fujimura A. Functional analysis of ABCA8, a new drug transporter. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 298(1): 41~ 45.
- [45] Yang Z, Nielsen R. Codon substitution models for detecting molecular adaptation at individual sites along specific lineages. Mol Biol Evol, 2002, 19(6): 908~ 917.
- [46] Wang N, Lan D, Gerbod-Giamone M, Linse-Nitschke P, Jehle A W, Chen W, Martinez L O, Tall A R. ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) binds apolipoprotein A-I and mediates cellular phospholipid but not cholesterol efflux. J Biol Chem, 2003, 278(44): 42906~ 42912.
- [47] Linse-Nitschke P, Jehle A W, Shan J, Cao G, Bacic D, Lan D, Wang N, Tall A R. Potential role of ABCA7 in cellular lipid efflux to apoA-I. J Lipid Res, 2005, 46(1): 86~ 92.
- [48] Hayashi M, Abe-Dohmae S, Okazaki M, Ueda K, Yokoyama S. Heterogeneity of high density lipoprotein generated by ABCA1 and ABCA7. J Lipid Res, 2005, 46(8): 1703~ 1711.
- [49] Kim W S, Fitzgerald M L, Kang K, Okuhira K, Bell S A, Manning J J, Koehn S L, Lu N, Moore K J, Freeman M W. Abca7 null mice retain normal macrophage phosphatidylcholine and cholesterol efflux activity despite alterations in adipose mass and serum cholesterol levels. J Biol Chem, 2005, 280(5): 3989~ 3995.
- [50] Lefevre C, Audebert S, Jobard F, Bouadjar B, Lakhdar H, Boughdene-Stambouli O, Blanchet-Bardon C, Heilig R, Foglio M, Weissenbach J, Latrop M, Prud'homme J F, Fischer J. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. Hum Mol Genet, 2003, 12(18): 2369~ 2378.
- [51] Kelsell D P, Norgett E E, Ursworth H, Teh M T, Cullup T, Mein C A, Dopping-Hepenstal P J, Dale B A, Tadini G, Fleckman P, Stephens K G, Sybert V P, Mallory S B, North B V, Witt D R, Sprecher E, Taylor A E, Ilchyshyn A, Kennedy C T, Goodyear H, Moss C, Paige D, Harper J I, Young B D, Leigh I M, Eady R A, O'Toole E A. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. Am J Hum Genet, 2005, 76(5): 794~ 803.
- [52] Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan J R, Goto M, Arita K, Tsuji-Abe Y, Tabata N, Matsuoka K, Sasaki R, Sawamura D, Shimizu H. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. J Clin Invest, 2005, 115(7): 1777~ 1784.
- [53] Wood P G, Lopatko O V, Orgeig S, Joss J M, Smits A W, Daniels C B. Control of pulmonary surfactant secretion: an evolutionary perspective. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 278(3): R611~ 619.
- [54] Zhang J. Evolution by gene duplication: an update. Trends Ecol Evol, 2003, 18: 292~ 298.

欢迎订阅 2007 年《中国组织工程研究与临床康复》 (原《中国临床康复》) 杂志

2007 年《中国组织工程研究与临床康复》杂志组稿重点:

生物材料研究: 组织工程支架材料、材料与宿主的关系、材料与组织的相容性、血液-材料相互作用评价、组织工程材料学特征。

康复工程研究: 医学假体、人工器官、器官移植、骨关节植入物与生物相容性、脊柱脊髓植入物与生物相容性、血管内介入物与生物相容性、医用电子仪器设备、人体组织器官的三维有限元应力分析、人体组织器官的生物力学特征。

组织构建研究: 各器官的组织构建、组织工程与干细胞的相容性、组织工程生物活性因子、组织工程分子生物学、组织器官构建相关因素。

种子细胞研究: 干细胞生物学特征、干细胞移植实验、干细胞因子、干细胞实验技术方法、干细胞移植治疗非血液系统疾病。

欢迎上述研究的英文稿件和应用中医药方法研究的相关稿件投稿。

本刊出版周期: 一般稿件修回后 6 个月出版,“绿色特快通道”承诺修回稿件 3 个月内出版。咨询电话: szb100@zgckf.com, 电话: 024-23389106; 024-23384352, 传真: 024-23381085。投稿电邮: kf23385083@sina.com; kf22838105@sina.com。国内订阅邮发代号: 8-584; 本社订阅: 辽宁省沈阳 1200 邮政信箱, 邮编: 110004。更多信息详见 www.zgckf.com。